

殺虫剤サリチオン(2-methoxy-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide)の代謝と毒性

誌名	日本応用動物昆虫学会誌
ISSN	00214914
巻/号	144
掲載ページ	p. 191-194
発行年月	1970年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



殺虫剤サリチオン (2-methoxy-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide) の代謝と毒性

大川 秀 郎¹・江 藤 守 総・大 島 康 義²

九州大学農学部農芸化学教室

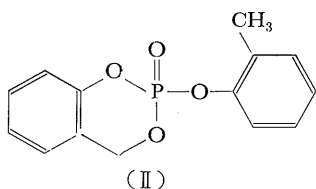
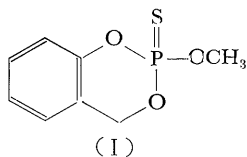
(1970年6月5日受領)

Metabolism and Toxicity of Salithion, 2-Methoxy-4H-1, 3, 2-Benzodioxaphosphorin-2-Sulfide. Hideo OHKAWA, Morifusa ETO and Yasuyoshi OSHIMA (Department of Agricultural Chemistry, Kyushu University, Fukuoka) *Jap. J. appl. Ent. Zool.* **14**: 191-194 (1970)

Salithion, an insecticide analogous to TOCP-metabolite, did not cause ataxia in chickens injected with a total of 80 mg/kg in daily doses. Salithion-³²P was synthesized and administered orally to mice and topically to houseflies. Autoradiography of body slices and radioassay of whole body and excreta indicated that Salithion was rapidly decomposed in mice and excreted. Chloroform-soluble ³²P in the body was only 2.4% of the administered ³²P at three hours after treatment. On the other hand, Salithion persisted in the houseflies for a relatively long time. More than 4% of the applied or 10% of the absorbed Salithion was found in the chloroform-soluble fraction of houseflies at 24 hours after treatment. Besides Salithion, only its oxo analog was detected in the chloroform-soluble fraction by the autoradiogram of thin layer chromatography.

緒 言

サリチオン(I) はリン酸トリオルソトリル(TOCP)の活性代謝産物 (2-(*o*-tolylloxy)-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxide) (II) (ETO ら, 1962) の研究の結果発見された殺虫剤である (ETO ら, 1963)。



TOCPは高等動物の脚を麻痺させる性質があり (SMITH and ELVOVE, 1930), この性質はその代謝産物 (II) において著しい (CASIDA ら, 1961)。したがって, サリチオンにこのような好ましくない生理作用があるか否かは, これを農薬として使用する場合重要な問題となる。

本報では数回にわたりサリチオンを投与したニワトリに何ら異常が認められなかったこととあわせて, ³²P 標識サリチオンがマウスですみやかに分解排泄されることを述べる。

材料および方法

サリチオン: 無標識サリチオンは既報の方法 (小林 ら, 1966) により合成した。サリチオン-³²P は下記のように合成した。

チオ塩化リン-³²P 171 mg (6.5 mC) にチオ塩化リン 320 mg を加え 10 ml のエーテルに溶かし, 氷冷下にかきまぜながらメタノール (0.155 ml) を含むエーテル溶

1 現在 Division of Entomology, University of California, Berkeley

2 現在 明治大学農学部, 川崎市

液 1 ml を滴加した。これに 30 分間を要した。さらに室温で 2 時間かきまぜた後、減圧下にエーテルおよび生成した塩化水素を除去した。これを、サリゲニン (450 mg) の 20% カ性ソーダ水溶液中に氷冷かきまぜつつ滴加し、続いて 2 時間かきまぜた後、クロロホルムで抽出し、酸、アルカリおよび水で洗い、無水硫酸ソーダで乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフに付し、ベンゼン：クロロホルム (3 : 1) で展開溶出して精製品 150 mg を得た。

ニワトリに対する毒性試験：酢酸エチル 0.5 ml に溶解した試料を体重約 2 kg の白色レグホン雄成鶏に皮下注射した。

マウスにおける代謝実験：サリチオン-³²P 7.7 mg に Triton 100X 10 mg を加え水で 5 ml の乳剤とし、これを胃管によって体重約 20 g のマウスにサリチオン 250 μg 相当量を経口投与した。指定時間後、体表面を 50% アセトンで洗ったマウスを液体窒素に浸漬して凍結させ、ドライアイスと共に乳鉢中で粉末とした。これに 3% 三塩化酢酸を加えてホモジネートとし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層と水層とについて GM カウンターにより放射能を測定した。

クロロホルム抽出液はサリチオンおよびそのオキシソ体サリオキソン (2-methoxy-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxide) の標品と共にシリカゲル薄層クロマトグラフに付し、ベンゼン：クロロホルム (3 : 1) で展開後オートラジオグラムを得た。無標識サリゲニン環状リン酸エステルはアルカリで水解後ジアゾ化スルファニル酸で発色させた。

糞および尿は体表面の洗液とともにホモジネートとし、クロロホルムで抽出してクロロホルム層と水層とに分け、それぞれ放射能を測定した。

一方、液体窒素で凍結したマウスを電気鋸により厚さ約 5 mm の縦断切片とし真空乾燥した。この乾燥切片に X 線フィルムを密着させオートラジオグラムを得た。

イエバエの処理：高槻系イエバエ雌成虫にサリチオン-³²P 0.03 μg を含むアセトン溶液を局所施用法により投与した。指示時間後にエーテルで麻酔した虫体を 50% アセトンで洗った後 3% 三塩化酢酸中でホモジネートとしてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層と水層とについて放射能を測定した。イエバエは各区 120 頭を使用した。

結果および考察

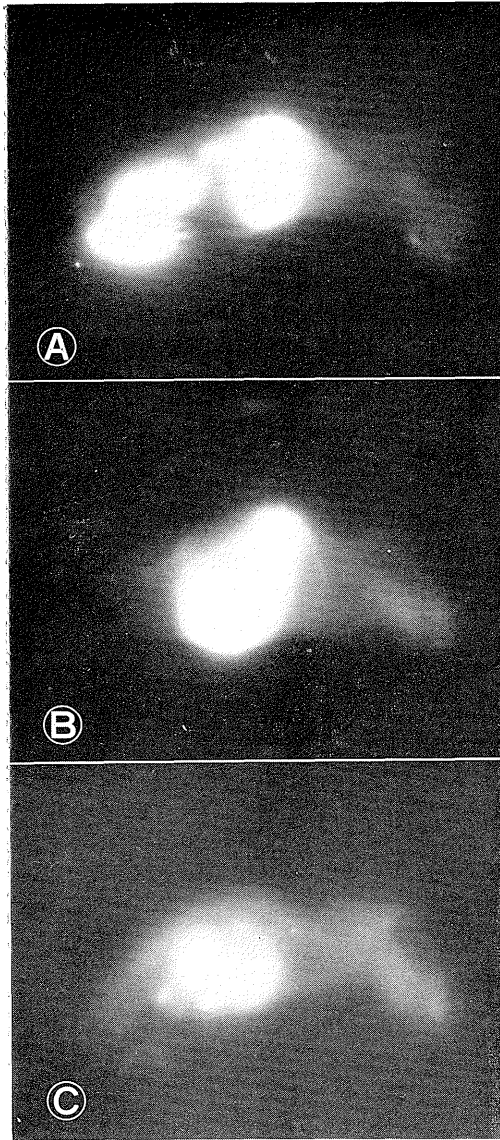
ある種のリン酸エステル類は高等動物の脚に麻痺を起

こさせる (ALDRIDGE and BARNES, 1961, 1966; BONDY ら, 1960; HENSCHLER, 1959; HINE ら, 1956) が、ニワトリが実験動物としては最も感受性が高い。TCCP の活性代謝物 (II) は 8 mg/kg の 1 回投与により 9~11 日後にニワトリの脚を麻痺させる (BARON ら, 1962)。この種のリン酸エステルによる麻痺が投与後 14 日を過ぎて初めて現われるようなことはない (ALDRIDGE and BARNES, 1961) と云われている。

サリチオン (I) の場合、ニワトリに 10 mg/kg 投与し、1 か月間にわたり観察したが何ら異常は認められなかった。また、5 mg/kg ずつ毎日連続 10 日間投与した (総量 50 mg/kg) がその 2 週間後にも異常は現われなかった。さらに、上記の 10 mg/kg 投与後 1 か月を経たニワトリに 35 mg/kg ずつ連続 2 日間投与した (総量 80 mg/kg) が 2 週間後にも異常は認められなかった。サリチオンのオキシソ体でも同様に麻痺が起きないことが CASIDA ら (1963) によって報告されている。したがって、サリゲニンの環状リン酸エステル構造が化学的反応性あるいは生物活性に重要な役割を果たしているが (江藤, 1968)、生理作用の特異性は環外リン置換基によっているように思われる。すなわち、サリゲニン環状アリアルリン酸エステルは高等動物の脚を麻痺させるが殺虫性はなく、他方、アルキルエステルは殺虫性を有するが脚の麻酔性はない。このような生理的特異性は酵素阻害特性にも顕著に現われており、アリアルエステルがアリエステラーゼを選択的に阻害するのに対してアルキルエステルはコリンエステラーゼをよりよく阻害し、両酵素に対する阻害活性の比は 100 倍以上の差となる (Eto ら, 1963)。

マウスに対する経口急性毒性は LD 50 80~90 mg/kg である。マウスに経口投与されたサリチオン-³²P (12.5 mg/kg) はすみやかに分解、排泄された。第 1 図 A, B, C はそれぞれサリチオン-³²P 経口投与後 1, 3 および 24 時間を経過したマウスの縦断切片のオートラジオグラムである。切片が厚くかつ ³²P による β 線の飛程が大きいため鮮明さを欠くが、排泄がすみやかに行なわれている状況がわかる。体内の放射能の大部分は消化器内にあり、一部は吸収されて全体に分布するが、これらは後述するようにほとんど加水分解物であり、また、脳には入らないようである。

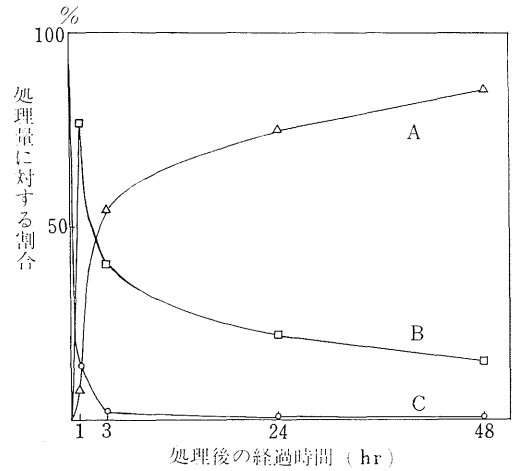
次にマウス体内に残存する ³²P および排泄物中の ³³P を投与後の時間経過とともに測定した (第 2 図)。マウスは全体をそのまま凍結粉碎して抽出した。これをクロロホルム可溶部分と水溶性部分とに分けて放射能を測定し



第1図 サリチオン- ^{32}P を経口投与したマウスの縦断切片のオートラジオグラム。投与後の経過時間：A, 1時間, B, 3時間, C, 24時間。

た。前者はリン酸トリエステルを、後者は加水分解物を含む。排泄物中の ^{32}P はすべて水溶性であった。なお、放射能の回収率は一例 (78%) を除きほぼ定量的 (96~103%) であった。

第2図に見られるようにサリチオンはすみやかに分解され、ついで排泄される。すなわち、投与後1時間では投与量の91%が体内に留まっていたが、そのうち78%は加水分解を受け不活性化されていた。3時間後には56.7



第2図 マウスによるサリチオン- ^{32}P の代謝。A: 排泄された ^{32}P , B: 体内に残存する水溶性 ^{32}P , C: 体内に残存するクロロホルム可溶性 ^{32}P 。

第1表 サリチオン- ^{32}P を局所施用したイエバエにおける放射能の分布 (%)

投与後経過時間 (hr)	体 外	体 内	
		水 溶 性	クロロホルム可溶性
1	58.0	37.8	4.2
24	55.2	40.3	4.5

%が水溶性リン化合物として排泄され、体内に残存するものほとんど水解物であってクロロホルム可溶性のトリエステルはわずかに2.4%となった。24時間および48時間後には体内に水解物としてそれぞれ22%および15%が残存したがクロロホルム可溶性リンは2%以下となった。

クロロホルム可溶性 ^{32}P 化合物は薄層クロマトグラフによりサリチオン (Rf 0.6) とそのオキソ体 (Rf 0.2) とからのみになっていることが確かめられた。

イエバエに対するサリチオンの局所施用による殺虫力はLD 50が2 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。施用後1時間でサリチオン- ^{32}P の約42%が吸収され、その大部分は分解されたが、投与量の4% (吸収量の10%) 以上がクロロホルム可溶性のまま残存していた。この量は24時間後も変化しなかった (第1表)。

以上のように高等動物に経口投与されたサリチオンは比較的すみやかに分解、排泄され蓄積し難く、また、皮下注射によっても、脚を麻痺させる恐れは少ないが、昆虫に対しては表皮よりよく浸透し、分解が比較のおそく、強い殺虫力を現わすものと考えられる。

摘 要

1) サリチオンをニワトリに繰り返し投与したが、総量 80 mg/kg においても脚の麻痺作用を示さなかった。

2) マウスに経口投与されたサリチオンはすみやかに分解排泄されて24時間後には 98% が分解もしくは排泄された。未分解物の一部はオキソ体に変化していた。

3) イエバエに局所施用されたサリチオンの分解は比較的遅い。

引用文献

- ALDRIDGE, W. N. and J. M. BARNES (1961) Neurotoxic and biochemical properties of some triaryl phosphates. *Biochem. Pharmacol.* **6**: 177~188.
- ALDRIDGE, W. N. and J. M. BARNES (1966) Further observations on the neurotoxicity of organophosphorus compounds. *Biochem. Pharmacol.* **15**: 541~548.
- BARON, R. L., D. R. BENNETT and J. E. CASIDA (1962) Neurotoxic syndrom produced in chickens by a cyclic phosphate metabolite of TOCP—A clinical and pathological study. *Brit. J. Pharmacol.* **18**: 465~474.
- BONDY, H. F., E. J. FIELD, A. N. WORDEN and J. P. W. HUGHES (1960) A study on the acute toxicity of the tri-aryl phosphates used as plasticizers. *Brit. J. Industr. Med.* **17**: 190~200.
- CASIDA, J. E., R. L. BARON, M. ETO and J. L. ENGEL (1963) Potentiation and neurotoxicity induced by certain organophosphates. *Biochem. Pharmacol.* **12**: 73~83.
- CASIDA, J. E., M. ETO and R. L. BARON (1961) Biological activity of tri-*o*-cresyl phosphate metabolite. *Nature* **191**: 1396~1397.
- ETO, M., K. HANADA, Y. NAMAZU and Y. OSHIMA (1963) The correlation between antiesterase activity and chemical structure of saligenin cyclic phosphates. *Agr. Biol. Chem.* **27**: 723~727.
- ETO, M., Y. KINOSHITA, T. KATO and Y. OSHIMA (1963) Saligenin cyclic methyl phosphate and its thiono-analogue: New insecticides related to the active metabolite of tri-*o*-cresyl phosphate. *Nature* **200**: 171~172.
- ETO, M., J. E. GASIDA and T. ETO (1962) Hydroxylation and cyclization involved in the metabolism of tri-*o*-cresyl phosphate. *Biochem. Pharmacol.* **11**: 337~352.
- 江藤守総 (1968) サリゲニン環状リン酸エステル. *化学と生物* **6**: 376~380.
- HENSCHLER, D. (1959) Beziehungen zwischen chemischer Struktur und Lähmungswirkung von Triarylphosphaten. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **237**: 459~472.
- HINE, C. H., M. K. DUNLAP, E. G., RICE, M. M. COURSEY, R. M. GROSS and H. H. ANDERSON (1956) The neurotoxicity and anticholinesterase properties of some substituted phenyl phosphates. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **116**: 227~236.
- 小林 健・江藤守総・平井里子・大島康義 (1966) 殺虫性サリゲニン環状リン酸エステルの研究 (第11報) 2-置換-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfides の改良合成法. *農化* **40**: 315~317
- SMITH, M. I. and E. ELVOVE (1930) Pharmacological and chemical studies of the cause of so-called ginger paralysis. *Pub. Health Rep.* **45**: 2509~2524.

お 知 ら せ

昭和46年度大会について

昭和46年度大会は既報のとおり、4月7日(水)~9(金)、東京農工大学で開催されますが、大会参加申込み、講演申し込み締め切り日はともに**1月31日**となっておりますので、ご注意ください。

また、昭和46年度会費未納の方は講演申し込みができませんので、お忘れなく早めに納入下さるようお願い致します。